rpr REVISTA PARAGUAYA DE REUMATOLOGÍA

Caso Clínico

SÍNDROME NEFRÓTICO Y TROMBOSIS VENOSA EXTENSA: CAUSALIDAD O CASUALIDAD?

Hugo Avalos, Carmen Montiel, Vannia Valinotti, Marcelo Barrios, Margarita Duarte, Francisco Santacruz

Primera Cátedra de Clínica Médica, Hospital de Clínicas, Asunción, Paraguay

RESUMEN

Fecha de envío
15/04/2016
Fecha de aprobación
17/05/2016

Palabras claves
Trombosis, síndrome nefrótico, lupus eritematoso sistémico

Se presenta un caso de trombosis extensa asociada a un síndrome nefrótico donde el desafío diagnóstico y terapéutico se asocia a la determinación del origen de la patología renal presente en la paciente, el cual se identificó gracias a la realización de una biopsia renal donde se encontraron hallazgos sugerentes de nefropatía lúpica. La mayoría de los adultos con síndrome nefrótico en nuestro país presentan una enfermedad sistémica como el lupus eritematoso sistémico, siendo las causas restantes de origen primario. Los pacientes con síndrome nefrótico tienen una incidencia aumentada de trombosis venosa y arterial (particularmente de trombosis venosa profunda y trombosis de las venas renales) y embolismo pulmonar. Raramente los pacientes con nefropatía lúpica desarrollan trombosis en ausencia de anticuerpos antifosfolipídicos. Si este fuera el caso, estaría más relacionado con el síndrome nefrótico, el cual puede tener diferentes mecanismos para facilitar los fenómenos trombóticos, entre los que destaca la activación y la agregación plaquetaria, la elevación del factor VIII y de los valores de fibrinógeno, la hipoalbuminemia, y la deficiencia de antitrombina y del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1. La trombosis de la vena cava inferior, presente en nuestra paciente, se asocia a morbilidad aguda y crónica significativa. Representa además un desafío diagnóstico para el médico internista y requiere de una alta sospecha. En nuestra pacientes se realizó trombólisis con activador tisular del plasminógeno recombinante (rTPA), ya que en los casos apropiados, la trombolisis es el tratamiento más eficaz, la cual minimiza las complicaciones a largo plazo de la trombosis de la vena cava inferior (VCI).

EXTENSIVE VENOUS THROMBOSIS AND NEFROTIC SYNDROME: CAUSALITY OR CASUALTY?

ABSTRACT

Keywords
Thrombosis, nephrotic syndrome, systemic lupus erithemathosus

A case of extensive thrombosis associated to nephrotic syndrome is presented, where the diagnostic and therapeutical challenge relied on the determination of the nephropathy's origin in this patient., which was obtained through renal biopsy that in turn suggested lupus nephritis. In this systemic pathology, as in nephrotic syndrome, a higher incidence of thromboembolic disease is found. Most adults with the nephrotic syndrome in our country have a systemic disease such as systemic lupus erithematosus, the remaining cases being usually due to primary disorders. Patients with the nephrotic syndrome have an increased incidence of arterial and venous thrombosis (particularly deep vein and renal vein thrombosis) and pulmonary emboli. In very few cases, patients whith lupus nephritis develop thrombosis in the absence of antiphospholipidic antibodies. If that were the case, it would be more re-

lated to the nephrotic syndrome, which can have different mechanisms to facilitate throembotic events, amongst which stands out the platelet activation and aggregation, the rise of VIII factor and fibrinogen levels; hypoalbuminemia and antithrombin and plasminogen activator inhibitor-1 deficit. IVC thrombosis, present in our patient, is associated with significant acute and chronic morbidity. It presents a diagnostic challenge to the clinician and requires a high index of suspicion. Thrombolysis with recombinant plasminogen tissue activator was performed, since in appropriate cases, thrombolysis is the most efficacious treatment, minimising long-term complications of IVC thrombosis.

Autor para correspondencia
Correo electrónico:
havalos80@hotmail.com
(H. Avalos)

INTRODUCCIÓN

El síndrome nefrótico (SN) es un síndrome bien definido caracterizado por la presencia de proteinuria de rango nefrótico, hipoalbuminemia , hiperlipidemia y un alto riesgo de presentar complicaciones tromboembólicas de tipo venoso[1,2].

El sindrome nefrótico se clasifica como primario o secundario. Así pues, la nefropatía membranosa (NM), nefropatía de cambios mínimos, y la glomeruloesclerosis focal y segmentaria son las causas principales de sindrome nefrótico de origen primario. Las causas secundarias incluyen: SN relacionados con la enfermedad sistémica y relacionada con el uso de medicamentos. El SN puede estar asociado a una enfermedad sistémica como la diabetes mellitus, el lupus eritematoso sistémico (LES), el mieloma múltiple y los tumores malignos[1-3].

Presentamos el caso clínico de una mujer joven que acude a urgencia por dolor abdominal en la que se constata un síndrome nefrótico con trombosis venosa extensa.

CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 26 años con antecedentes de haber tenido un hijo, sin historia de patologías anteriores, ni abortos previos. Al interrogatorio refirió fiebre por Chikungunya un mes antes del ingreso, con persistencia de artralgias leves en manos desde ese evento. Una semana antes se agregó al cuadro edemas de ambos miembros inferiores y dolor abdominal generalizado. A la exploración física se constató ascitis, murmullo vesicular abolido en ambas bases,

Tabla 1 Perfil inmunológico de la paciente.

Autoanticuerpo realizado	Resultados	Parámetros de referencias
ANA	Dilución 1/80	Negativo: 1/80
Anti DNA	Dilución 1/10	Negativo: 1/10
C3	135,5	83-190
C4	33	15-57
FR	Inferior a 8	Inferior a 8
Anticardiolipina IgG	25,6	Inferior a 10 U/ml
Anticardiolipina IgM	12,4	Inferior a 10 U/ml
Crioglobulinas en suero	Negativo	Negativo
ANCA c	2	Negativo inferior a 12 U/ml
ANCA p	3	Negativo inferior a 12 U/ml
Beta 2 glicoproteína IgA	3	Negativo inferior a 12 U/ml
Beta 2 glicoproteína IgG	4	Negativo inferior a 12 U/ml
Beta 2 glicoproteína IgM	12	Indeterminado: 12-18 U/ml

ANA: anticuerpos antinucleares; antiDNA: anticuerpos anti ADN doble cadena; FR: factor reumatoideo, ANCAc: anticuerpos anti proteínas citoplasmáticas de neutrófilos; ANCAp: anticuerpos perinucleares de neutrófilos.

palidez y taquicardia en reposo con presión arterial normal. En los análisis de laboratorio realizados se observó un hemograma normal, con una velocidad de eritrosedimentación de 83, una PCR positiva, función renal y hepática normales, albumina de 2,1 mg/dl, colesterol total mayor a 500, orina simple donde llamaba la atención la presencia de hematíes dismorficos y una proteinuria de 24 horas de 5300 mg/dl. La serología para Hepatitis B, C, HIV y VDRL fueron negativas. El perfil inmunológico realizado a la paciente se observa en la tabla 1.

El perfil inmunológico (i.e. perfil ENA) se realizó y se constató negatividad en 2 determinaciones. También las crioglobulinas, los anticuerpos ANCA, los anticuerpos anti-cardiolipina IgM e IgG, fueron negativos. El único anticuerpo con valores indeterminados fue el anticuerpo beta 2 glicoproteina de tipo IgM tal y como se observa en la tabla 1.

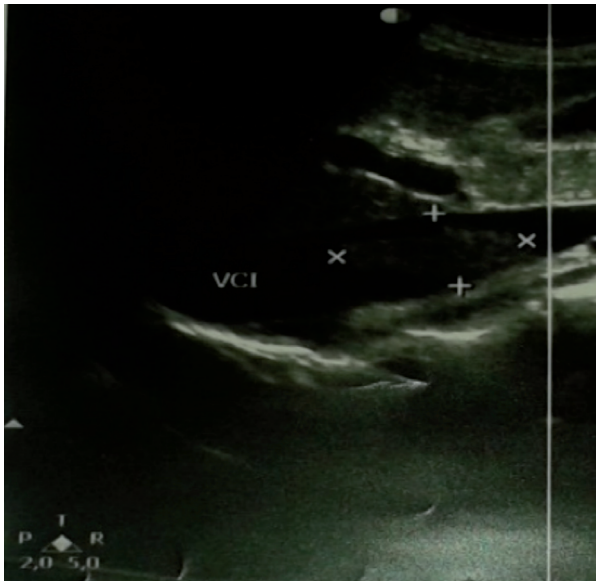

Figura 1 Ecografía abdominal: Trombo de cabeza móvil de 44x23 mm en VCI ocluyendo parcialmente la luz.

Al examen ecográfico de los riñones se constató la presencia de riñones aumentados de tamaño, parénquima leve aumento difuso de la ecogenicidad, demarcación de pirámides medulares y alteración de la diferenciación corticomedular. Además se observó moderada cantidad de líquido libre en cavidad abdominal y derrame pleural bilateral.

Se realizó una ecografía doppler donde se constató un trombo en la vena cava inferior flotante de 44 x 23 mm por encima de los vasos renales con oclusión parcial del ostium de la vena renal derecha. En la ecografía doppler de miembros no se objetivó datos de valor . En vista a estos resultados se decidió la anticoagulación con heparina de bajo peso molecular.

En la tabla 2 se observan los resultados de otras pruebas de imágenes realizados.

Tabla 2 Informes de pruebas de imagen realizadas a la paciente durante su ingreso.

Prueba de imagen realizada	Informe
Ecografía transvaginal	Quiste complejo de ovario
Resonancia pélvica	Teratoma de ovario
Uro-TAC	No se constata anormalidades en vías urinarias

Como la paciente se encontraba con persistencia de taquicardia con ritmo sinusal en el electrocardiograma, se realizó una ecocardiografía donde se visualizó un trombo a 14 mm de la entrada de la aurícula derecha, por lo que se decidió realizar trombolísis en la Unidad de Cuidados Intensivos con rTPA (activador tisular del plasminógeno recombinante) sin complicaciones y con desaparición de todos los trombos en controles posteriores tal y como se observa en la tabla 3.

En relación al estudio del síndrome nefrótico, se realizó una biopsia renal a los 40 días posteriores a la

Tabla 3 Evolución por ecocardiografía transtorácica antes y después de la trombolisis con rTPA.

Parámetros Ecocardiográficos	Previa trombolisis	6 días post trombolisis	12 días post trombolisis
Función sistólica y diastólica del VI	Conservada FE 69 %	Conservada FE 63 %	Conservada FE 63 %
Motilidad segmentaria en reposo	Normal	Normal	Normal
Válvulas	Estructuralmente normales	Estructuralmente normales	Estructuralmente normales
Observación	Imagen compatible con trombo en VCI no obstructiva a 14 mm de la entrada en Aurícula Derecha.	Imagen compatible con trombo poco móvil en VCI no obstructiva a antes de la desembocadura en Aurícula Derecha.	No se observa imagen compatible con trombo.

realización de la trombolisis constatándose por morfología e inmonofluorescencia una glomerulonefritis membranosa (estadio I-II), con presencia de depósitos de IgA, C3, IgM y C1q (subcomponente de C1 de la vía del complemento) que sugierían una glomerulonefritis membranosa secundaria a LES sin constatarse en la muestra trombos en la microcirculación y/o en las luces capilares glomerulares, por lo que se inicia tratamiento con glucocorticoesteroides e inmunosupresión con ciclofosfamida con buena evolución posterior.

DISCUSIÓN

Presentamos el caso de una paciente joven que presenta un síndrome nefrótico por glomerulonefritis membranosa secundaria a LES asociada a un cuadro de trombosis parcial de la vena renal derecha y de la vena cava inferior.

La causa del estado de hipercoagulabilidad en pacientes con SN no se conoce del todo. En un SN, el daño de la membrana glomerular es el resultado del aumento de la filtración de las pequeñas proteínas tales como la antitrombina III, plasminógeno, proteína C y proteína S, y esto a su vez conduce a un aumento de la coagulabilidad[1-3]. En pacientes con SN, la pérdida de la albúmina con la resultante hipoalbuminemia y un aumento de la síntesis hepática de fibrinógeno que también favorece a la formación de trombos. La tendencia de la formación de trombos en la vena renal en un SN puede ser en parte debido a la pérdida de fluido a través del glomérulo. La hemoconcentración resultante en la circulación postglomerular puede promover la formación de trombos en pacientes que ya están con hipercoagulabilidad[2,3].

La concentración reducida de albúmina sérica es un factor de riesgo independiente para eventos trombóticos en pacientes con síndrome nefrótico. Lionaki et al. estudió a 898 pacientes síndrome nefrótico y encontró que un nivel de albúmina < 2,8 mg / dl se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de eventos trombóticos[5], y que cada reducción de 1,0 mg/dl de albúmina se asoció con un aumento de 2,13 veces de presentar una trombosis venosa. En este sentido, en nuestra paciente constatamos una albuminemia de 1,6 mg/dL.

En relación al compromiso renal en el LES, estudios previos han objetivados que hasta el 50 % de los pacientes con LES pueden tener esta complicación durante la evolución de la enfermedad. Lo llamativo del caso presentado es que pese a que los marcadores serológicos clásicos en 2 determinaciones fueron negativos, la biopsia renal fue compatible con una afectación renal por el LES.

Por otra parte resulta interesante el territorio abarcado por el trombo venoso extenso. El tromboembolismo en un SN puede ser venoso o arterial; sin embargo, la incidencia de la trombosis arterial es mucho menor en comparación con el venoso[6]. El evento trombótico venoso en pacientes nefróticos se presenta con mayor frecuencia como una trombosis venosa profunda, un embolismo pulmonar o como en nuestra paciente como una trombosis de la vena renal derecha. Otros sitios menos comunes de trombosis venosa, que se presentan sobre todo en los niños incluyen la vena esplénica, la vena porta, los senos venosos cerebrales, la vena yugular interna y la vena cava que curiosamente también estuvo afectada en nuestra paciente.

Debido a las caracetristicas de nuestra paciente otro diagnóstico a ser considerado es el síndrome antifosfolipidico, para esto se realizará un seguimiento clíninico y laboratrial por consultas externas.

Los pacientes con síndrome nefrótico de cualquier causa tienen ocho veces mayor riesgo de padecer trombosis en comparación con la población general, estando más asociado a nefropatía membranosa[7]. No obstante, raramente los pacientes con nefropatía lúpica desarrollan trombosis en ausencia de anticuerpos antifosfolipídicos. Si este fuera el caso, estaría más relacionado con el síndrome nefrótico, el cual puede tener diferentes mecanismos para facilitar los fenómenos trombóticos, entre los que destaca la activación y la agregación plaquetaria, la elevación del factor VIII y de los valores de fibrinógeno, la hipoalbuminemia, y la deficiencia de antitrombina y del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1[7]. Esta hipótesis se apoya en el trabajo realizado por Mintz, G et al en el que se realizó flebografía de la VCI y venas renales a 43 pacientes. Los autores observaron trombosis en el 27 % de los pacientes con sindrome nefrótico, sin embargo esto no se constató en el grupo de pacientes sin dicha entidad[8].

El tratamiento de la trombosis venosa en pacientes con SN es similar a la de pacientes sin SN. La anticoagulación debe iniciarse tan pronto como sea posible utilizando heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, o polisacáridos sintéticos, seguido de warfarina durante al menos 3-6 meses o hasta que la enfermedad subyacente se haya resuelto o esté en remisión[3]. Para el tratamiento específico de la trombosis de la vena cava se describen técnicas de trombólisis sistémica, trombolisis endovascular, filtros de vena cava, angioplastia y colocación de stents; ninguno de

los cuales constituye un tratamiento gold-standard de esta patología[10]. Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) son usadas comúnmente para reducir el riesgo de embolización y propagación del trombo desde el momento del diagnóstico. Sin embargo, no producen una resolución rápida del trombo de la VCI, por lo que se indican para evitar las complicaciones a corto y largo plazo de la misma, siendo una de ellas el tromboembolismo pulmonar, que ocurre en el 30 % de los casos[10]. Solo el 6 % de los pacientes tratados con ancoagulación sola logran la lisis del trombo a los 10 días del tratamiento y se identifica propagación del trombo en un 40 % a pesar del tratamiento adecuado[9]. La trombólisis sistémica con uroquinasa, estreptoquinasa o rTPA es más efectiva para la trombosis de la VCI que la heparinización sola. Sin embargo, no siempre lleva a la resolución rápida del trombo y conlleva un riesgo elevado de hemorragias, por lo que debe valorarse su utilización de acuerdo a cada paciente. Thery et. al evaluaron de forma prospectiva a 174 pacientes con trombosis venosa profunda extensa y reportaron 60 % de lisis total en pacientes con trombos no oclusivos y 14 % en aquellos con oclusión total[10]. Resulta por lo tanto, un tratamiento aceptable; sin embargo, la droga óptima, la dosis y la vía de administración todavía no fue determinada.

CONCLUSIÓN

Por la clínica y la analítica la etiologia del sindrome nefrótico no se tenía claro, siendo el diagnóistico realizado por la biopsia renal. El diagnóstico de LES según los criterios actuales exige la presencia de al menos 1 criterio clínico y 1 inmunológico o contempla la posibilidad de hacerlo por biopsia renal, tal como en el caso presentado. La trombosis presentada podría ser explicada en el contexto del síndrome nefrótico pero tampoco puede excluirse el síndrome antifosfolipídico asociado. Cabe destacar que la anticoagulación de la paciente es trascendental a fin de prevención nuevos eventos trombóticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Al-Azzawi HF, Obi OC, Safi J, Song M. Nephrotic syndrome-induced thromboembolism in adults. Int J Crit Illn Inj Sci. 2016; 6(2):85-8.

2. Kodner C. Diagnosis and Management of Nephrotic Syndrome in Adults. Am Fam Physician. 2016;93(6):479-85.

3. Mirrakhimov AE, Ali AM, Barbaryan A, Prueksaritanond S, Hussain N. Primary nephrotic syndrome in adults as a risk factor for pulmonary embolism: An up-to-date review of the literature. Int J Nephrol. 2014;6(2):85-88.

4. Llach F. Thromboembolic complications in nephrotic syndrome. Coagulation abnormalities, renal vein thrombosis, and other conditions. Postgrad Med. 1984;76(6):111-4,116-8,121-3.

5. Lionaki S, Derebail VK, Hogan SL, Barbour S, Lee T, Hladunewich M, et al. Venous thromboembolism in patients with membranous nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol. 2012;7:43-51.

6. Mahmoodi BK, ten Kate MK, Waanders F, Veeger NJ, Brouwer JL, Vogt L, et al. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: Results from a large retrospective cohort study. Circulation. 2008;117: 224-30.

7. Pujol-valverdea P, Chara-Cervantes J, Martín-Alemany N, Calabia-Martínez J, Vallès-Prats M. Trombosis atípica en mujer de 28 años con lupus eritematoso sistémico y síndrome del cascanueces. NefroPlus. 2014;6:54-6.

8. Mintz G, Acevedo-Vázquez E, Gutiérrez-Espinosa G, Avelar-Garnica F. Renal vein thrombosis and inferior vena cava thrombosis in systemic lupus erythematosus. Frequency and risk factors. Arthritis Rheum. 1984;27(5):539-44.

9. N. Yamada, K. Ishikura, S. Ota, A. Tsuji, M. Nakamura, M. Ito, N. Isaka, T. Nakano. Pulse-spray Pharmacomechanical Thrombolysis for Proximal Deep Vein Thrombosis. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2006;31(2):204-211.

10. BJ McAree, ME O'Donnell, GJ Fitzmaurice, JA Reid, RAJ Spence, B Lee. Inferior vena cava thrombosis: a review of current practice. Vascular Medicine. 2013;8(1):32-43.